

L'Auto-Hemoglycolyse

dans la

Tuberculose Pulmonaire

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

LE ~~AVRIL 1948~~ 8 MAI 1948

PAR

P. AIGON

Pharmacien

Diplômé de sérologie de l'Institut Pasteur de Paris et du Certificat d'Etudes Supérieures
de Chimie Biologique de la Faculté de Pharmacie de Montpellier

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION PHARMACIE)

JURY

MM. MONNIER, Professeur, Président
GIROUX, Professeur
MOUSSERON, Professeur Honoraire

NIMES
IMPRIMERIE H. MAUGER
27, Rue de l'Aspic, 27

1948

L'Auto-Hemoglycolyse

dans la

Tuberculose Pulmonaire

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

LE 4 AVRIL 1948 8 MAI 1948

PAR

P. AIGON

Pharmacien

Diplômé de sérologie de l'Institut Pasteur de Paris et du Certificat d'Etudes Supérieures
de Chimie Biologique de la Faculté de Pharmacie de Montpellier

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION PHARMACIE)

JURY

MM. MONNIER, Professeur, Président
GIROUX, Professeur
MOUSSERON, Professeur Honoraire

NIMES
IMPRIMERIE H. MAUGER
27, Rue de l'Aspic, 27

1948

Faculté de Pharmacie de Montpellier

ADMINISTRATION

MM.	
E. CANALS (I. P. ☉)	<i>Doyen.</i>
P. JAULMES (I. P. ☉)	<i>Assesseur.</i>
G. TOURRETTE (I. P. ☉)	<i>Secrétaire.</i>
L. BONNET (I. P. ☉)	<i>Secrétaire adjoint.</i>

DOYENS HONORAIRES

M. G. MASSOL (*, I. P. ☉ ☉)
A. ASTRUC (O. *, I. P. ☉)

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	
M. MOUSSERON (I. P. ☉), professeur à la Faculté des Sciences à Montpellier.	
A. FAUCON (O. *, I. P. ☉)	

PROFESSEURS

MM.	
C. HOLLANDE (*, I. P. ☉)	<i>Zoologie et microbiologie.</i>
E. CANALS (I. P. ☉)	<i>Physique.</i>
P. JAULMES (I. P. ☉)	<i>Analyse et toxicologie.</i>
R. DOLIQUE (I. P. ☉)	<i>Chimie minérale et pharmacie industr.</i>
J. GIROUX	<i>Pharm. galénique et pharmacodynamie.</i>
R. GRANGER	<i>Chimie organique pharmaceutique.</i>
P. CASTEL (I. P. ☉)	<i>Pharmacie chimique.</i>
J. SUSPLUGAS (A. ☉)	<i>Botanique et matière médicale.</i>
P. MONNIER (A. ☉)	<i>Chimie biologique.</i>

MAITRES DE CONFERENCES

MM.	
C. BESSIERE	<i>Sciences naturelles.</i>
N	<i>Sciences physico-chimiques.</i>

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

MM.	
E. CANALS (I. P. ☉)	<i>Hydrologie.</i>
P. JAULMES (I. P. ☉)	<i>Toxicologie.</i>
R. DOLIQUE (I. P. ☉)	<i>Pharmacie industrielle.</i>
P. MONNIER (A. ☉)	<i>Physiologie.</i>
J. SUSPLUGAS (A. ☉)	<i>Botanique.</i>
L. ASTRUC	<i>Législation pharmaceutique.</i>
C. BESSIERE	<i>Zoologie et Cryptogamie.</i>

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	
L. FARRE (I. P. ☉)	<i>Chimie et Pharmacie.</i>
R. MARGNAN	<i>Physique.</i>
Mme G. HOLLANDE (A. ☉)	<i>Microbiologie.</i>
G. LIQUIERE	<i>Chimie.</i>
M. LALAUURIE (chargé des fonctions).	<i>Histoire naturelle.</i>

NOTA. — La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les thèses ou synthèses qui sont présentées.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

*dont le souvenir restera pour
moi un exemple et un guide.*

A MA MERE

Je les unis, en ce jour, en un sentiment de profonde tendresse et de reconnaissance pour les sacrifices et les dévouements qu'ils se sont imposés pour moi.

A MA FEMME

*Collaboratrice dévouée, l'AMIE
de tous les instants, la compagne
fidèle pour les bons et les mau-
vais jours.*

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

AUX MEMBRES DE MON JURY

Monsieur le Professeur MONNIER

*qui a bien voulu nous inspirer
ces recherches et les a dirigé
avec sa haute autorité, nous
prodiguant sans cesse ses con-
seils éclairés avec une compré-
hensive sollicitude.*

Monsieur le Professeur MOUSSERON

*qui a toujours su nous réserver
le plus aimable accueil et
à qui nous devons en grande
part notre orientation vers le
laboratoire médical.*

Monsieur le Professeur GIROUX

*qui a bien voulu accorder un
bienveillant intérêt à notre
travail et nous a donné un
témoignage de sympathie en
nous faisant l'honneur de sié-
ger à ce jury.*

AVANT-PROPOS

Nous sommes particulièrement heureux, en ce jour, qui marque une étape dans notre carrière, de nous acquitter d'un tribut de gratitude envers tous ceux qui nous ont aidé et soutenu au cours de nos études:

Depuis les Maîtres de ce Collège, Alma Mater, dont nous sommes heureux et fiers d'être l'un des fils, jusqu'aux Professeurs de cette Faculté, qui ont toujours eu à cœur de faire du Pharmacien, non seulement un praticien consommé mais aussi un homme de laboratoire averti.

Nous associerons dans une même pensée de reconnaissance ceux dont l'amitié nous a été si précieuse:

Monsieur GUICHARD, notre Maître de stage, qui nous a initié à l'art pharmaceutique en nous faisant goûter les premières joies du laboratoire.

Monsieur GUY JANSSENS, Directeur du Laboratoire Municipal de Nîmes, qui nous a guidé et encouragé, nous donnant sans cesse les témoignages d'une amitié sincère.

Madame MOUSSERON qui, il y a quelques années nous accueillit si aimablement dans son laboratoire. Nous avons trouvé auprès de sa collaboratrice, Mademoiselle M. EUZET, un guide sûr qui nous a prodigué ses conseils judicieux, nous donnant toujours les marques d'une profonde amitié.

Nous n'aurions garde d'oublier enfin ceux qui nous ont permis de mener à bien ces recherches:

Messieurs les docteurs BAILLET, qui nous ont ouvert si largement les portes de leur Sanatorium du Mont-Duplan, à Nîmes. Leurs directives cliniques nous ont permis, grâce à la compétence et à l'intelligente assistante de leur personnel infirmier, de poursuivre et achever ce travail dans d'heureuses conditions.



PREMIERE PARTIE

Les Glucides

Les Diastases

L'autoglycolyse sanguine

CHAPITRE I

LES GLUCIDES DU SANG

La plus grande partie des glucides du sang est constituée par du glucose libre, mais on rencontre aussi des sucres liés aux protéines (sucre protéidique) et des composés glucidiques non glucosidiques.

Le glucose sanguin

De nombreux travaux ont essayé d'élucider la nature du glucose sanguin, mais malgré l'importance de ces recherches, cette question ne semble pas être résolue à l'heure actuelle.

S'agit-il de glucose stable : glucopyranose et de glucose instable: glucofuranose, ou d'une autre forme encore inconnue que l'on désigne généralement sous le nom de néoglucose ?

Si on dose le glucose sanguin en mettant en évidence respectivement son pouvoir rotatoire et son pouvoir réducteur, on constate que le chiffre obtenu par la première méthode est inférieur à celui obtenu par la seconde.

Deux hypothèses ont été émises afin d'expliquer ce résultat:

La première explication de cette divergence consiste à admettre que le glucose sanguin diffère du glucose stable ordinaire (glucopyranose). Il s'agirait alors soit d'une forme instable du glucose (glucofuranose) dont le pouvoir rotatoire serait inférieur à celui du glucopyranose, soit du néoglucose, forme labile du glucose.

Des arguments plaident en faveur de cette conception:

- a) La solution obtenue par ultrafiltration ou dialyse du sang présente un pouvoir rotatoire instable.
- b) Le pouvoir rotatoire varie avec le pH et ce phénomène ne s'observe pas avec les solutions de glucopyranose.

c) Chez les diabétiques, toutes ces anomalies font défaut, mais réapparaissent à la suite d'injections d'insuline.

La seconde explication fait appel à l'existence dans le sang de composés actifs sur la lumière polarisée autres que le glucose (gluthation, acides aminés, composés glycuroniques, esters phosphoriques, acide lactique...) et à la présence d'autres substances réductrices non glucosidiques.

Les raisons ne manquent donc pas pour expliquer la divergence entre les pouvoirs rotatoire et réducteur.

Le sucre protéidique

Le nom de sucre protéidique a été donné par BIERRY et RATHERY à des glucoprotéides sanguins qui ne libèrent leur groupement prosthétique de nature glucidique que par une hydrolyse assez énergique.

On a pu isoler de ce groupement prosthétique une molécule de N-acétyl d-glucosamine combinée avec deux molécules, soit de d-mannose, soit de d-galactose; les glucosamino-dimannose et le glucosamino-digalactose ainsi constitués seraient probablement condensés en chaînes polysidiques.

Le plasma sanguin contient aussi un composé susceptible de donner naissance à du glucose par hydrolyse au moyen de l'acide acétique ou des acides minéraux étendus. Cette combinaison « sucre faiblement combiné » présente des variations en relation avec le métabolisme glucidique.

Le sucre protéidique varie entre 0,60 et 0,80 g. par litre dans le sang. Cette teneur est susceptible de variations importantes dans de nombreuses affections et on a signalé une élévation jusqu'à 2 et 3 g. en particulier dans le cancer, la tuberculose, les néphrites.

Composés glucidiques

Le glycogène a été signalé dans les globules blancs et pourrait être responsable de l'accroissement du taux de glucose observé, lorsque l'hydrolyse porte sur le sang total.

Le galactose se trouve dans les hématies sous forme de cérébrosides.

Produits dérivés de la dégradation des glucides :

L'acide lactique a été mis en évidence dans le plasma au taux de 0,10 g. par litre; l'acide pyruvique et des esters hexosephosphoriques, dont le rôle dans le métabolisme du

glucose est capital, ont été signalés dans le sang. L'acide di phospho 2-3 glycérique se trouve dans les globules à un taux de 0,11 à 0,14 g. pour 1000.

Le sang renferme aussi du glycérol qui peut provenir du métabolisme du glucose ou de l'hydrolyse des glycérides, ainsi que de l'acide citrique. Nous trouvons enfin dans le sang des substances intermédiaires du métabolisme glucidique constituées, comme l'a montré WAREMBOURG, par un mélange équimoléculaire de glycérol (ou de ses dérivés phosphorés) et de produits de formule générique suivante : $\text{CH}_2=\text{C}-\text{C}=\text{O}$. L'ensemble de ces produits forme l'Indice Chromique Résiduel, proposé et défini par POLO-NOVSKI.

Nous avons tenu au début de ce travail à donner un résumé succinct des substances glucidiques libres ou combinées qui se trouvent normalement dans le sang, afin de montrer qu'au cours de la glycolyse, « in vitro » des substances réductrices primitivement combinées peuvent être libérées.

Ces substances réductrices combinées peuvent dans divers états pathologiques subir des augmentations assez importantes (augmentation du sucre protéidique dans la tuberculose pulmonaire).

La glycolyse « in vitro » étant étudiée par la détermination du pouvoir réducteur du sang total sera sans doute modifiée dans ces états pathologiques. Ces modifications pathologiques de la courbe glycolytique pourraient être dues soit à une élévation des substances réductrices libérées de leurs combinaisons avec les protéines, soit à une répercussion de ces substances sur l'activité des diatases glycolytiques.



CHAPITRE II

LES MODIFICATIONS DES DIASTASES SANGUINES DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

L'étude de la glycolyse sanguine « in vitro » chez les tuberculeux pulmonaires est l'objet de notre travail, mais afin de situer nos recherches et de montrer tout l'intérêt que les biologistes portent à cette affection, il nous a paru souhaitable de grouper dans un chapitre les principales modifications diastasiques qui ont été notées dans le sang des malades atteints de tuberculose pulmonaire.

Les phosphatases

Au cours de la tuberculose pulmonaire, BINET et PAUTRAT ont constaté que l'activité phosphatasique du sérum est abaissée chez les sujets cavitaires fébriles en mauvais état général et augmentée chez les sujets porteurs de lésions fibreuses dont l'état général est satisfaisant; elle redeviendrait normale par administration de vitamine C. (RUDIA et ROY).

Les estérases

Dans le groupe des estérases, les lipases, la cholinestérase et la cholestérol estérase ont fait l'objet de nombreuses recherches dans la tuberculose pulmonaire.

Les lipases

La gaine qui enrobe le bacille de Koch et lui confère sa résistance contient une forte proportion de lipides du groupe des cérides. Il était logique de rechercher si l'organisme ne pouvait pas lutter contre l'infection tuberculeuse en hydrolysant cette gaine par l'intermédiaire des lipases. METCHNIKOFF a montré que la mite d'abeille est normalement immunisée contre le bacille de Koch, un extrait de

cet insecte attaque les lipides du bacille tuberculeux (FIESSINGER); les bacilles perdent ainsi leur acido-résistance, ils deviennent inoffensifs, mais ne sont pas lysés, car, injectés au cobaye, ils le rendent tuberculeux. La préparation diastasique de la mite d'abeille contient une lipase qui attaque l'huile d'olive et une cérase dédoublant la cire d'abeille (PERTZOFF).

KRAUSS et BURGER ont signalé que diverses lipases sériques animales hydrolysent la fraction acéto-soluble des lipides du bacille de Koch. Selon KANOCZ l'injection de lipase aurait une action favorable dans la tuberculose.

Tous les auteurs qui ont déterminé l'activité lipasique chez les tuberculeux sont d'accord pour signaler une baisse de cette activité. Récemment PARAFF, DESBORDES et GERMAN ont dosé la lipase sérique chez une centaine de tuberculeux. Chez les malades en bon état, présentant un potentiel évolutif faible, l'hydrolyse de la tributyrine est totale après 20 à 40 minutes de réaction. Dans les cas moyens, correspondant à des sujets en évolution avec perte de poids, écarts de température, la vitesse d'hydrolyse est bien plus faible. Les cas graves se rapportent à des malades en fort mauvais état, en pleine évolution, lésions bilatérales et granulie pouvant aller jusqu'aux états cachectiques. Quelques cas s'approchent même de la période terminale. Chez tous ces malades fortement atteints, l'activité lipasique est fortement diminuée. Selon PARAFF, DESBORDES et GERMAN, le simple examen de la pente des courbes représentant l'hydrolyse en fonction du temps facilite le pronostic sur la gravité de l'état du malade.

Ces auteurs ne déterminent pas le taux pur et simple de la lipase du sérum, tel qu'il était pratiqué jusqu'ici, mais l'activité de l'enzyme lipolytique, qui semble donner beaucoup plus de renseignements. Ils tracent une courbe en portant en abscisses les temps (en minutes), en ordonnées les pourcentages de la diminution relative du nombre de gouttes par rapport à la différence totale. (On évalue l'activité lipolytique du sérum sanguin par action sur une solution saturée de tributyrine tamponnée à pH 7,6; on étudie les variations de la tension superficielle du mélange en fonction du temps à l'aide du compte-gouttes de Duclaux). La pente de la courbe est calculée par la valeur de tga au temps 20 minutes.

Ces dosages permettent à PARAFF et à ses collaborateurs de classer les malades en trois catégories bien distinctes:

- 1) Ceux dont le sérum présente une grande activité lipolytique. Dans tous les cas, il s'agit de tuberculeux présentant un potentiel évolutif faible, par exemple un pneumothorax efficace avec reprise de poids, bon appétit et température normale $tga \leq 4$.
- 2) Ceux dont le sérum présente une activité lipolytique moyenne $tga \pm 2,5$. Ce sont souvent des tuberculeux présentant un état général moyen tels que sujets en évolution avec perte de poids, écarts de température, par exemple pneumothorax peu efficaces. Mais toujours il s'agit de malades dont le pronostic est hésitant.
- 3) Ceux dont le sérum a une activité lipolytique vraiment faible $tga \leq 1,5$ et quelquefois moins. Il s'agit de cas graves se rapportant à des malades en fort mauvais état, en pleine évolution avec des lésions bilatérales, voire une granulie et même quelquefois un état cachectique.

La Cholinestérase

D'après certains auteurs, les variations de la cholinestérase sont irrégulières chez les tuberculeux. Dans la tuberculose évolutive on observe soit un taux normal, soit une faible augmentation avec retour à la normale quand l'état général s'est amélioré. SCOZ et CATTANEO ont signalé une diminution dans la tuberculose avec évolution progressive et cachectisante ; il y a retour à la normale lors de la guérison et de la disparition de l'hypotension. CRISTOL, BENEZECH et ZISSMAN déterminent le taux de cholinestérase par le nombre de cm³ de soude 0,01 N nécessaires pour neutraliser l'acide acétique produit en 20 minutes par hydrolyse de 10 cm³ de solution à 2 p. 100 de chlorure d'acétylcholine, pour 1 cm³ de sérum, à 38° et pH voisin de 8. (Les résultats normaux se situent autour de 6).

Les résultats de leurs recherches peuvent schématiquement se résumer ainsi :

« L'abaissement de la cholinestérase sérique au cours de la tuberculose est de règle ; il est d'autant plus net qu'est plus grave la maladie ».

Dans les différentes formes de tuberculose pulmonaire étudiées, les chiffres trouvés sont les suivants :

Tuberculose évolutive	3
Tuberculose inactive	{ 4 à 4,5
Tuberculose active	

La Cholestérol estérase

Les travaux de SPERRY et STOYANOFF ont montré qu'il existe dans le sérum des diastases réalisant l'estérification ou l'hydrolyse du cholestérol. Les recherches d'ELIANE LE BRETON et J. PANTALEON indiquent que la lécithase agit dans le sérum sanguin avec la cholestérol estérase pour conduire à la synthèse des esters du cholestérol.

Les variations du rapport $\frac{\text{Cholestérol esterifié}}{\text{Cholestérol total}}$ ont été étudiés dans la tuberculose pulmonaire par J. VIDAL, P. MONNIER, BENEZECH et GODECHOT. Le rapport est toujours augmenté dans la tuberculose; cette augmentation est sous la dépendance directe de la gravité des lésions et permet de poser un pronostic d'évolution.

Autour de 80 %, évolution grave et rapide
85 %, évolution lente
90 %, évolution vers la cicatrisation.

Mais P. MONNIER, BENEZECH et J. VIDAL font remarquer que l'élévation du rapport E/T ne constitue pas à elle seule un bon élément de pronostic.

En réalité, il ne faut pas l'envisager isolément, mais seulement en fonction de la cholestérolémie totale, qui conserve la meilleure valeur pronostique. On peut dire alors qu'à cholestérolémie égale, le pronostic semble d'autant meilleur que le rapport E/T est plus élevé.

Les résultats de ces auteurs montrent que, pour la cholestérol estérase, une moins grande activité de cette diastase se manifeste dans les formes cliniques graves de la tuberculose.

Cette analyse des travaux effectués sur les modifications des activités diastasiques du sang au cours de la tuberculose pulmonaire nous montre que les phosphatases, la lipase, la cholestérinase et la cholestérol estérase sont simultanément influencés au cours de cette affection.

Ces quatre diastases appartiennent au groupe des hydrolases, diastases ayant la propriété de rompre une molécule complète avec fixation d'eau.

A la suite de ces constatations, il nous a paru intéressant d'étudier si l'affection bacillaire ne pouvait pas avoir des répercussions sur d'autres systèmes diastasiques plus complexes, en particulier sur toute la somme des enzymes

qui interviennent dans la dégradation du glucose. PARAFF et J. DESBORDES pensent que bien des processus enzymatiques sont considérablement diminués chez les bacillaires et que cela se traduit par l'accumulation dans l'organisme de ces malades de substances peut-être toxiques mais qui normalement doivent subir des transformations biochimiques.

C'est pour ces raisons que nous avons entrepris l'étude systématique de la glycolyse « in vitro » dans le sang de malades atteints de tuberculose pulmonaire.

Véritable fléau social, la tuberculose est en effet parmi toutes les infections microbiennes connues celle qui cause le plus de ravages. Résultat d'une contamination fortuite, le premier foyer de bacilles qui se développe pourra être le dernier, en ce sens que les germes resteront enfermés dans des limites étroites; l'homme n'effectuera qu'une lésion histologique méconnue, les bacilles se conserveront dans le système ganglionnaire. Cette primo-infection déterminera un état réfractaire, l'état d'allergie. Cet état, assez fragile, peut disparaître sous diverses influences: soit par une contamination massive, brutale, d'origine exogène, soit le plus souvent par réveil, réactivation des bacilles à l'état latent qui trouvent devant eux un terrain favorable, une résistance organique amoindrie. Cette perte d'allergie, cette « anergie » peut être provoquée par les maladies, par la grossesse, le surmenage physique ou intellectuel, les privations et la carence alimentaire, en résumé par tout ce qui contribue à provoquer une misère physiologique.

Il semble établi que diverses glandes à sécrétion interne (thyroïde, foie en particulier) ont une influence anergisante; FIESSINGER et BRODIN ont montré que le mauvais fonctionnement de la glande hépatique a une influence nette sur l'évolution des lésions bacillaires. Toute poussée tuberculeuse a une répercussion sur le foie. L'extrême fréquence avec laquelle le diabète se complique de tuberculose est démonstrative à cet égard. D'après MARCEL LABBE, le B. K. trouverait dans l'excès de sucre un aliment favorable; la disparition de l'hyperglycémie chez le tuberculeux a une action nettement inhibitrice sur le développement de la tuberculose, alors que la suralimentation classique produit au contraire une aggravation.

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre chez le tuberculeux un taux de glycémie normal ou légèrement abaissé.

Cependant, il n'en est pas moins probable que le métabo-

lisme des glucides doit subir du fait de l'atteinte bacillaire des perturbations profondes. Quelle est l'importance de celles-ci ? C'est là qu'est le problème.

Dans le but d'apporter notre modeste contribution à son étude, nous nous sommes proposés de suivre l'auto-glycolyse sanguine chez des tuberculeux choisis à des stades divers de l'infection bacillaire, soumis ou non à une cure hygiéno-diététique.

Nos recherches ont portées sur 33 cas, classés d'après l'évolution de la maladie en :

Formes évolutives, caractérisées par une évolution fébrile, une expectoration bacillifère et des lésions extensives.

Formes actives, avec expectoration bacillifère mais absence de fièvre et d'extension lésionnelle.

Formes inactives, ne comportant ni fièvre, ni extension lésionnelle, ni expectoration bacillifère.

Mais avant de présenter nos résultats sous forme de tableaux et de graphiques, nous rappelons très succinctement quelques généralités sur la glycolyse normale.

CHAPITRE III

L'AUTO-GLYCOLYSE SANGUINE NORMALE

Si l'on abandonne, « in vitro », du sang recueilli par ponction veineuse sur un sujet quelconque et que l'on dose le glucose à des intervalles de temps déterminés, on se rend compte que celui-ci disparaît de façon régulière: c'est ce phénomène qui est appelé la Glycolyse.

La glycolyse est donc la disparition régulière et constante du glucose sanguin et sa transformation en d'autres composés chimiques.

Agents glycolytiques

La glycolyse est un phénomène diastasique.

- 1° La vitesse de la glycolyse varie avec la température et passe par un maximum entre 37 et 40°.
- 2° La glycolyse est arrêtée si on chauffe quelques instants à 56°.

Ces différents phénomènes qui avaient déjà été entrevus par ARTHUS en 1891, ont été parfaitement étudiés depuis et notamment par OSZODI en 1928.

La glycolyse est due à plusieurs ferments. On peut se demander à quel endroit sont localisées ces substances dans le sang. De nombreuses expériences ont été faites à ce sujet. En 1890, LEPINE et BARRAL ont constaté que le sérum obtenu par centrifugation, s'il est exempt d'éléments figurés, ne perd pas son sucre à la température de 39°. Ces travaux ont été confirmés par ceux d'ARTHUS (1892) et de SPITZER et PORTIER (1903).

D'autre part, on a pu mettre en évidence chez les sujets atteints d'hypoleucocytose, une diminution du pouvoir glycolytique du sang (LOEVRY et RICHTER 1897) tandis que chez ceux qui possédaient une leucocytose marquée, il existait au contraire une augmentation de ce pouvoir glycolytique (Martin KAHN).

Il paraît donc probable que ces diastases se localisent surtout dans les globules blancs. LEPINE a vérifié cette hypothèse de la manière suivante: dans le sang centrifugé, on trouve plus de glucose dans la partie du plasma la plus éloignée de la surface de séparation entre le plasma et les globules que dans la partie proximale. Il en est de même si l'on dose le glucose dans les globules; la glycolyse se fait plus vite à la surface de séparation, c'est-à-dire à l'endroit où se trouvent les globules blancs, que partout ailleurs.

Il est donc rationnel de penser que ce sont les globules blancs qui sont au moins en majeure partie le substratum de la diastase glycolytique. WILLSTATTER et ROHDENWALD (1937) pensent eux aussi que la glycolyse est en grande partie l'œuvre des leucocytes.

La répartition des enzymes dans les leucocytes semble être la suivante:

Les ferments oxydants (oxydases, peroxydases catalases) sont décelés dans les leucocytes de la série myéloïde (polynucléaires). Le ferment proteolytique (protéase) digère les albumines comme le fait la trypsine pancréatique. Ce rôle comme le rôle oxydant est dévolu aux éléments de la série myéloïde. N. FIESSINGER et CLOGNE ont découvert aussi une lipoïdase susceptible d'hydrolyser les lipoïdes et spéciale à la série myéloïde. Le ferment lipolytique (lipase) transformant les graisses en glycérol et acides gras, est spécial à la série lymphoïde (mononucléaires agranuleux) (N. FIESSINGER et P. L. MARIE).

Cette distinction nette de la teneur en ferments différents des deux grandes variétés de leucocytes est d'un grand intérêt non seulement dans l'explication de la production du pus et des épanchements de nature cytologique mais permet d'expliquer les variations des phénomènes diastasiques (lipasiques) observés au cours de la tuberculose.

Dans la tuberculose pulmonaire, chaque poussée évolutive s'accompagne d'une phase de polynucléose (neutrophiles). Il lui succède une phase de mononucléose, puis une éosinophilie plus persistantes.

Mononucléose et éosinophilie comporteraient un bon pronostic de la poussée bacillaire. Si les poussées se répètent, la polynucléose s'installe à demeure et indique un pronostic moins favorable.

Les différents stades de la glycolyse

Elle évolue vraisemblablement suivant les schémas classiques que nous rappelons très brièvement:

Premier stade — Phosphorylation du glucide et formation d'esters mono et diphosphoriques.

Deuxième stade — Glycolyse: scission de l'ester diphosphorique et formation de trioses phosphates d'acide phosphoglycérique et d'acide phosphoénol pyruvique.

Troisième stade — Oxydo-réduction: formation d'acide lactique.

La formule globale de la glycolyse peut donc s'écrire $C_6H_{12}O_6 = 2 CH_3 \cdot CHOH \cdot COOH$; c'est une fermentation lactique.

Comme pour le muscle, le mécanisme d'attaque initiale du glucose a fait l'objet de nombreuses discussions. Le sang constitue en effet un système qui peut dégrader le glucose, même *in vitro*.

D'après WILLSTATTER et ROHDEWALD (1937-1940), cette dégradation serait précédée d'une synthèse en glycogène. Ces auteurs ont d'ailleurs essayé d'extraire de l'hexokinase aux dépens des leucocytes. Leurs expériences ne peuvent être considérées comme décisives.

La synthèse du glycogène pose un problème curieux révélé par l'étude du diabète. Au cours de l'état diabétique, on observe une diminution très marquée du glycogène hépatique et musculaire, et, d'une façon générale, un enrichissement en glycogène du cœur, des reins et des leucocytes. Ces observations montrent de toute évidence que l'organisme doit disposer de deux mécanismes différents de synthèse du glycogène, dont l'un commun au foie et aux muscles est influencé par l'insuline tandis que l'autre, présent dans les reins, le cœur et les leucocytes, est indépendant de l'action de cette hormone.

On pourrait admettre que l'un des mécanismes fait un processus phosphorylant suivant le schéma de MEYERHOFF, l'autre étant une polymérisation directe du type admis par PARNAS, WILLSTATTER et ROHDEWALD. S'il en était ainsi, la théorie de PARNAS serait vraie pour certains organes, celle de MEYERHOFF pour d'autres.

Il convient de noter à côté du rôle prépondérant joué par l'ion P dans la glycolyse, l'action favorisante indispensable à l'activité de l'enzyme glycolytique *du calcium*, ainsi que l'ont montré A. et J. ROCHE.

Cette étude succincte de la glycolyse normale nous indi-

que que, si les étapes intermédiaires sont connues, le début de la glycolyse est encore mal précisé. S'agit-il d'une dégradation directe du glucose ou cette dégradation est-elle précédée d'une synthèse du glycogène ? Les travaux les plus récents apportent sur ce point des résultats nombreux mais qui ne permettent pas encore de bâtir de conclusions définitives, à cause peut-être de ces artefacts biochimiques dus à l'imperfection des méthodes utilisées.

CHAPITRE IV

L'AUTO-GLYCOLYSE SANGUINE DANS CERTAINS ETATS PATHOLOGIQUES

L'auto-glycolyse du sang « in vitro » a été étudiée en détail chez les diabétiques et les cancéreux.

Les Diabétiques

Les auteurs, qui, depuis LEPINE, ont étudié l'auto-glycolyse du sang « in vitro » ont apporté à son sujet des conclusions différentes.

Pour certains (MAURIAC, BURGER, TOLSTOI, CAJORI, CRAOUTER, BIERRY, RATHERY et KOURILSKY), elle ne présente rien de particulier. Pour d'autres, elle se stigmatise par la lenteur de décrochage et de l'abaissement de la glycémie (LEPINE, DENIS et GILLES, TALMINER et PARRY, NITZESCO et INOLESTI).

En fait aucun des chercheurs n'a suivi de près l'évolution du phénomène, dont l'étude très précise nécessite des dosages répétés.

Les constatations faites par PUECH et MONNIER montrent que l'auto-glycolyse du sang diabétique s'effectue dans la règle suivant une modalité particulière.

On observe en effet une augmentation passagère de la glycémie qui se situe à peu près toujours entre la quatrième et la huitième heure, plus rarement dans les quatre premières heures qui suivent le prélèvement. Ce « clocher glycémique » peut atteindre et même dépasser le taux de glycémie initiale. Par la suite la glycémie descend, quoique plus lentement que chez le sujet normal, et parfois sa valeur est encore relativement élevée au bout de vingt-quatre heures.

Les cancéreux

Chez les malades atteints de cancer, CAYLA J. et DULCY J. constatent que la glycolyse présente un ralentissement pendant les six premières heures. Ce retard est d'ailleurs largement compensé par une accélération dans les dix-huit heures suivantes.

DEUXIEME PARTIE

**L'autoglycolyse sanguine
dans la tuberculose pulmonaire**

Recherches personnelles

CHAPITRE I

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

I - Technique utilisée

Pour effectuer le dosage du glucose dans le sang de nos malades, nous nous sommes adressés à la méthode de Hagedorn-Jensen, particulièrement pratique pour des dosages en série.

Nous en rappelons brièvement la technique:

Réactifs

Solution de sulfate de zinc à 0,45 g. p. 100

Solution de soude 0,1N

Solution alcaline de ferricyanure de potassium:

ferricyanure 10,65 g. p. 100

carbonate de soude 10,60 g. p. 100

Solution: iodure de potassium 2,5 g. p. 100

sulfate de zinc 5 g. p. 100

Solution acétique de chlorure de sodium:

Chlorure de sodium 25 g. p. 100

Acide acétique 3 g. p. 100

Solution d'hyposulfite de sodium 0,005 N

Empois d'amidon.

Mode opératoire

A l'aide d'une micro-pipette, on prélève 0,1 cm³ de sang. On rejette dans le mélange défécant: 5 cm³ de sulfate de zinc 0,45 p. 100 + 1 cm³ HONa 0,1N, en rinçant la pipette par plusieurs réaspirations du liquide. On agite pour homogénéiser et on porte au B-M bouillant durant 3 à 5 minutes.

Après refroidissement, on filtre sur tampon de coton

préalablement lavé à l'eau bouillante (ou mieux on centrifuge), puis on lave, le culot plusieurs fois à l'eau bouillante.

Au filtrat obtenu, on ajoute 2 cm³ de la solution alcaline de ferricyanure de potassium et on porte au B-M bouillant, pendant 15 minutes exactement.

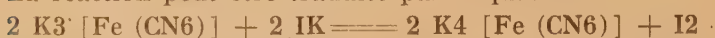
Après refroidissement, on ajoute 2 cm³ de solution iodurée de sulfate de zinc et 2 cm³ de solution acétique de chlorure de sodium.

On titre l'iode libéré par l'hyposulfite, en présence d'empois d'amidon.

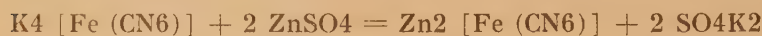
La différence entre un essai à blanc et le chiffre trouvé, évalué en glucose à l'aide des tables établies par les auteurs, indique le taux de la glycémie.

Le principe de la méthode est basé sur la réduction par le glucose du ferricyanure en ferrocyanure, en milieu alcalin. Le ferricyanure en excès libère I de IK.

La réaction peut être traduite par l'équation :



La réaction étant réversible, on fixe au fur et à mesure de sa formation le ferrocyanure par du sulfate de zinc, selon



II - Conditions du prélèvement

Le sang prélevé par ponction veineuse chez le sujet à jeun, est aussitôt défibriné par agitation avec des billes de verre et transporté dans de la glace fondante.

Un premier prélèvement est effectué, suivi de défécation immédiate à l'hydrate de zinc.

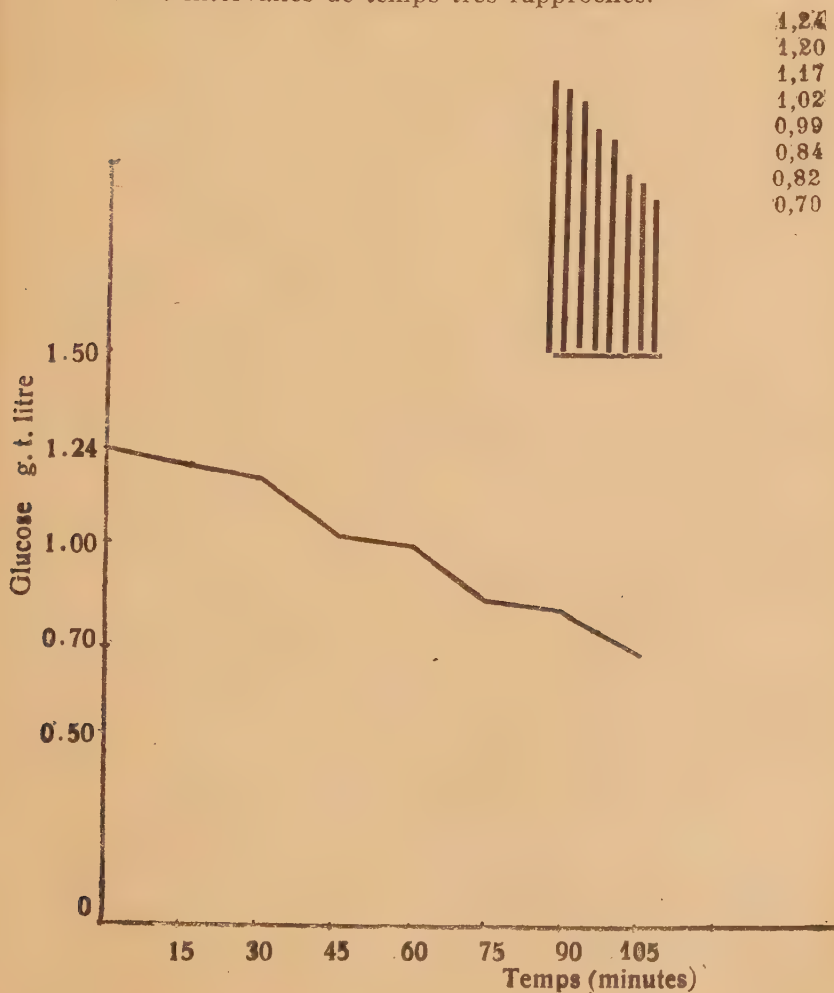
Le sang est ensuite abandonné à lui-même et des prélèvements ultérieurs effectués.

Dans une première période de ce travail, nous abandonnions le sang à la température du laboratoire, en opérant des prélèvements toutes les deux heures. Puis, désireux d'opérer à température constante, nous avons abandonné le sang à 37°. Cette modification provoquant une accélération importante de la glycolyse, dont la vitesse maximum se situe autour de 37-40°, nous a conduit à effectuer des prélèvements à des intervalles de temps plus rapprochés, de 15 minutes en 15 minutes.

Nous avons ainsi pu confirmer les observations de PUECH et MONNIER chez les diabétiques.

En suivant de près le phénomène, on constate que la courbe d'auto-glycolyse sanguine normale n'est pas une

branche d'hyperbole. Il y a dans cette courbe de légères inflexions, des « clochers glycémiques », peu accusés sans doute chez l'individu normal, mais qui montrent que des élévations, rapides et passagères, du taux du glucose, viennent arrêter la diminution progressive et régulière de la glycémie. Peu nombreuses et peu importantes, ces élévations momentanées du glucose ont ainsi pu passer inaperçues aux auteurs qui n'ont pas effectués des dosages répétés à des intervalles de temps très rapprochés.



Variations du glucose en fonction du temps

III - Choix des malades

Ceux-ci sont tous des tuberculeux pulmonaires pris à différents stades de l'infection bacillaire.

Nous les avons classés suivant trois groupes :

- 1° Tuberculose fébrile évolutive
- 2° Tuberculose active non évolutive
- 3° Tuberculose inactive.

Les résultats obtenus sont présentés en opposant le diagnostic clinique aux taux de glucose trouvés en fonction du temps. Nous avons illustré ces données par des diagrammes et des graphiques; ces derniers ont été établis en fonction du temps (en abcisses) et des taux de glucose (en ordonnées).

CHAPITRE II

OBSERVATIONS CLINIQUES ET RESULTATS ANALYTIQUES

Tuberculoses Pulmonaires Inactives

Diagnostics cliniques

Malade n° 12 — A. d. 40 ans. Infiltration ulcéro-fibreuse droite para-scissurale avec séquelle pleurale. Phrenisectomie droite. B.K.: +

Malade n° 5 — G. i. 21 ans. Lésions fibreuses inactives du tiers supérieur gauche. Pneumothorax droit satisfaisant légèrement adhérent au sommet. B.K.: 0

Malade n° 7 — G. i. 46 ans. Tâches d'infiltration fibreuse des deux plages pulmonaires. B.K.: 0

Malade n° 10 — R. d. 48 ans. Opacité non homogène du sommet droit. Micro-ulcération. Cœur étalé avec assourdissement des bruits. B.K.: 0

Malade n° 15 — R. n. 45 ans. Voile homogène des deux sommets plus marqué à droite, sans cavité. B.K.: 0

Malade n° 11 — R. x. 45 ans. Pneumothorax gauche en voie de symphyse avec des zones de condensation fibreuse. Quelques hémoptysies. B.K.: +

Malade n° 8 — V. r. 19 ans. Infiltration splenopneumonique excavée du sommet droit. Pneumothorax et section de bride. B.K.: 0

Malade n° 9 — T. i. 15 ans. Séquelle de pleurésie gauche avec épi-tuberculose de la base gauche. B.K.: 0

№ 12 — A. d	№ 5 — C. i	№ 7 — G. i	№ 10 — R. d
1.02 0.92 1.47 1.06 1.02 0.99 0.74 0.70 0.41	1.01 0.86 1.49 1.41 1.04 1.94 0.72 0.97 0.93 0.61	1.40 0.92 0.99 1.06 0.99 0.98 0.93 0.62 0.99 0.63	1.06 0.96 0.94 1.02 1.40 1.02 0.95 0.77 0.69
№ 15 — R. n	№ 11 — R. x	№ 8 — V. r	№ 9 — Y. i
0.99 0.74 1.02 1.40 1.43 0.99 1.02 0.92 0.66	0.99 0.95 0.99 0.99 0.92 0.84 0.62 0.66 0.38	1.47 1.40 1.47 1.20 1.40 1.24 1.06 0.95 0.92	1.43 1.07 1.34 1.31 1.20 1.24 0.95 0.88

Tuberculoses Fébriles Evolutives

Diagnostics cliniques

Malade n° 4 — E. r. 32 ans. Petites lésions du sommet droit; à gauche, spéléonque de la taille d'une noix sous la clavicule. Thoracoplastie. B.K.: +++

Malade n° 6 — B. y. 26 ans. Infiltration largement excavée du tiers moyen du poumon droit. Séquelle pleurale et infiltration micro-nodulaire de la base gauche. Mauvais état général. B.K.: +++

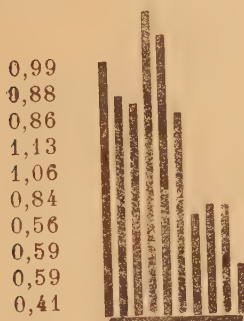
Malade n° 13 — K. n. 18 ans. Infiltration évolutive bilatérale excavée à gauche. A droite, Pneumothorax total. Evolution torpide. B.K.: +++

Malade n° 14 — L. é. 57 ans. Infiltration ulcéro-caséuse du tiers supérieur droit. Séquelle pleurale bilatérale. Hémoptysies. B.K.: ++++

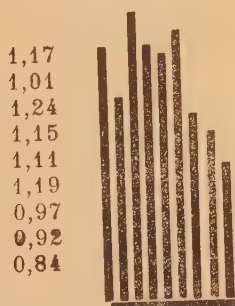
Malade n° 18 — G. d. 39 ans. Tuberculose bilatérale évolutive largement excavée. Etat général mauvais. Tachycardie. B.K.: ++++

Malade n° 19 — V. y. 45 ans. Pneumothorax peu efficace avec liquide à droite et pertes de substances. Cavernes du tiers moyen gauche traitées par Pneumothorax. B.K.: ++++

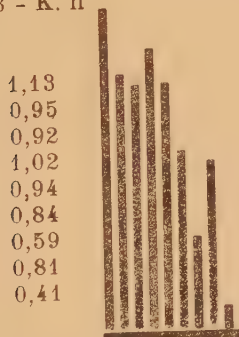
N° 4 - E. r



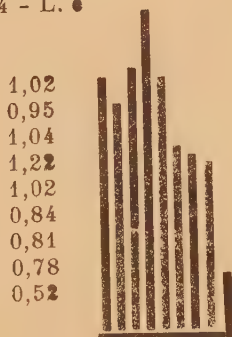
N° 6 - B. y



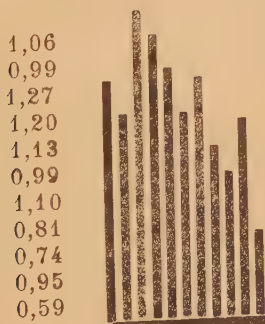
N° 13 - K. n



N° 14 - L. 6



N° 18 - G. d



N° 19 - V. y



Tuberculoses actives non évolutives

Diagnostics cliniques

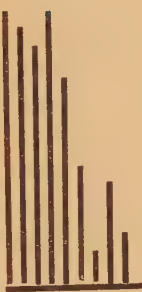
Malade n° 1 — D. b. 23 ans. Infiltration excavée du tiers supérieur droit. Excellent Pneumothorax droit. Amélioration. B.K.: +

Malade n° 2 — R. p. 17 ans. Lobite supérieure droite excavée. Pneumothorax droit. Amélioration. B.K.: +

Malade n° 17 — T. n. 20 ans. Infiltration fibreuse du sommet droit. Séquelle pleurale de la base gauche. Stabilisé. B.K.: 0

N° 1 - D. b

0,95
0,88
0,83
0,94
0,76
0,52
0,31
0,45
0,32



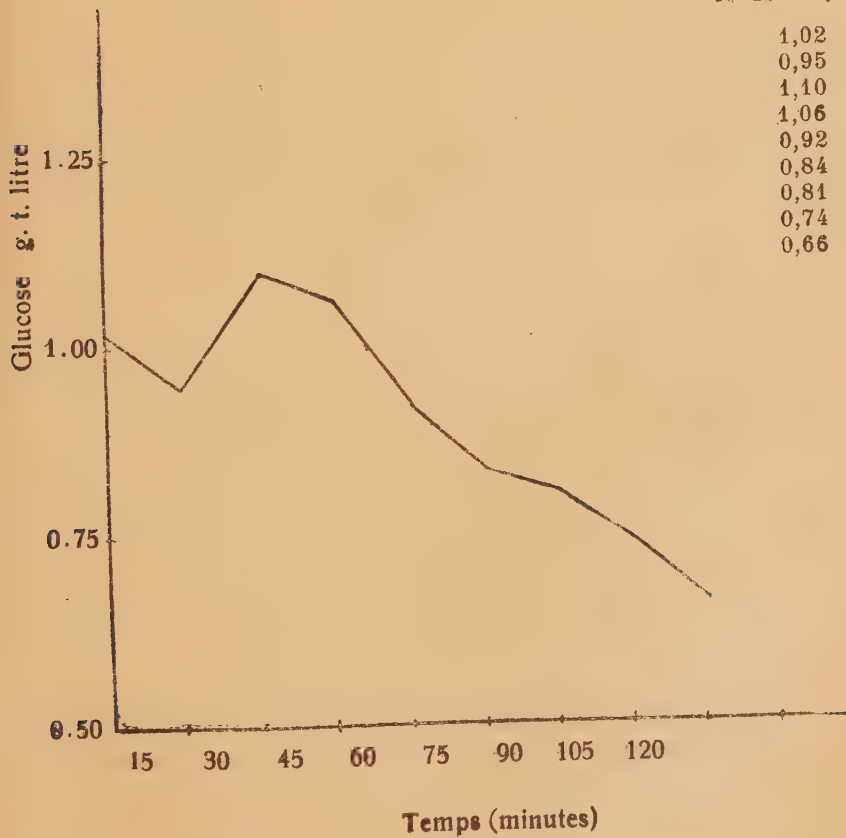
N° 2 - R. p

1,13
0,90
0,97
0,84
0,95
0,86
0,50
0,42



N° 17 - T. n

1,02
0,95
1,10
1,06
0,92
0,84
0,81
0,74
0,66

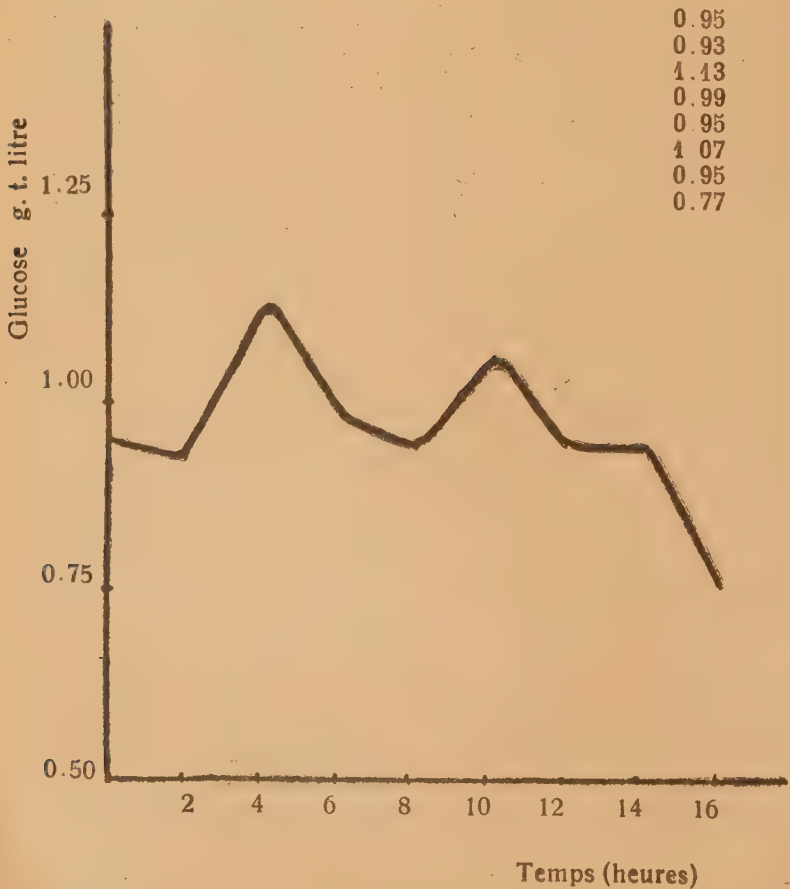


Tuberculoses Pulmonaires Inactives

Diagnostic clinique

Malade n° 3 — R. l. 40 ans. Infiltrations fibreuses avec nombreuses calcifications du sommet gauche. Stabilisé.

B.K.: 0

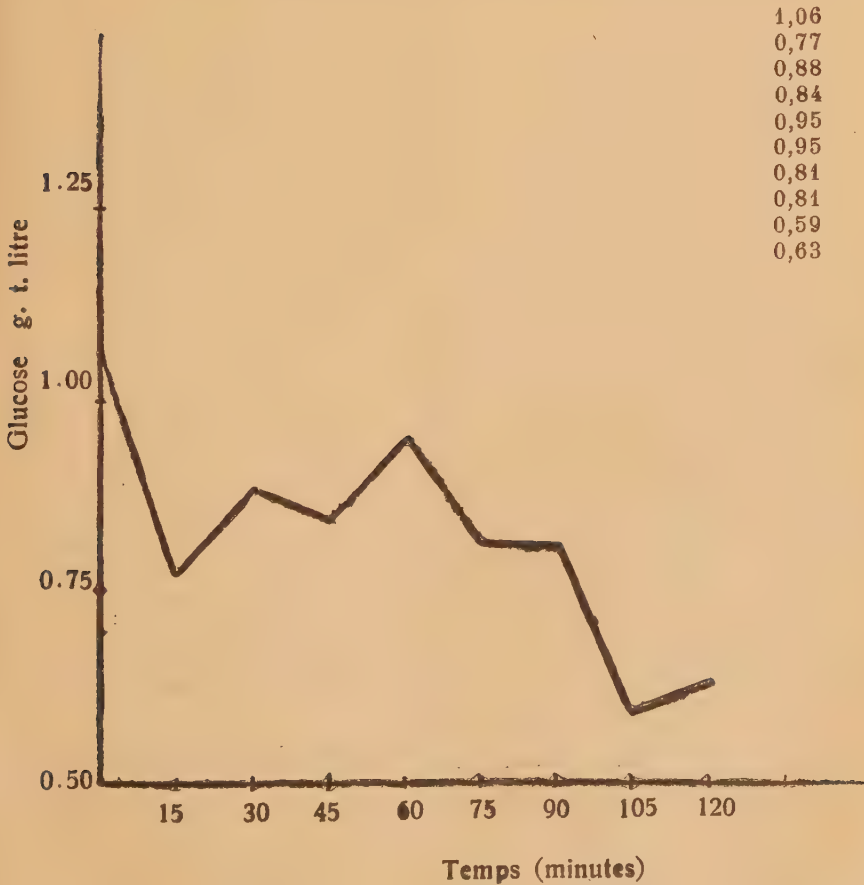


Tuberculoses Fébriles Evolutives

Diagnostic clinique:

Malade n° 16 — B. t. 21 ans. Evolution grave bilatérale
avec Pneumothorax droit sans efficacité. Etat grave.

B.K.: +++



De la lecture des résultats que nous avons obtenus, nous pouvons constater la nette différence entre la courbe d'auto-ne présente plus l'aspect régulier de la courbe normale.

La courbe représentative de l'auto-glycolyse tuberculeuse ne présente plus l'aspect homogène de la courbe normale.

Nous constatons la présence de plusieurs « clochers glycé-miques » accentués, alors que, dans la courbe normale, il s'agit plutôt de légères inflexions rapides et très courtes.

Assez souvent le point culminant du clocher indique un taux de glucose dépassant la valeur initiale de la glycémie.

Dans nos premiers essais (prélèvements toutes les deux heures sur sang maintenu à température ambiante), l'amplitude de la courbe est plus grande, les clochers moins resserrés. Ils se situent en général vers la sixième et la dixième ou douzième heure et la courbe devient irrémédiablement descendante à partir de la seizième heure.

Dans les seconds (prélèvements sur sang à 37°, toutes les 15 minutes), les clochers sont plus aigus, plus rapprochés les uns des autres. Ils se situent en général dès la trentième minute après le début de la glycolyse, puis une heure à une heure et demie après le prélèvement initial. Quelquefois, dans certains cas, en fin de glycolyse, on peut percevoir un léger relèvement, un dernier soubresaut de la courbe, après la deuxième heure.

Si nous observons ces graphiques en fonction de la gravité de l'atteinte bacillaire, nous constatons quelques divergences.

Sans vouloir prétendre à la moindre esquisse de quelque classification, il n'en est pas moins notable que les sujets fortement atteints présentent une courbe où les clochers sont plus nombreux, aigus, quoique peu élevés (malade n° 16 par exemple). Il semble au contraire que les malades stabilisés ou en voie d'amélioration nous offrent des courbes d'amplitude plus vaste, à clochers moins nombreux, moins aigus, quoique plus élevés, dépassant la valeur initiale du glucose (malade n° 17).

Il semblerait chez ceux-ci que la courbe n'est le plus souvent qu'une accentuation des inflexions de la courbe normale.

Ne nous serait-il pas permis de nous demander si l'amplification des clochers ne serait pas la figuration de l'atteinte bacillaire ? Tout individu normal, ayant fait les frais

d'une atteinte peut-être passée inaperçue dans la plupart des cas, la primo-infection, peut perdre son état d'allergie pour diverses causes. C'est alors la réactivation du foyer latent, mais toujours vivant. Ce réveil du bacille, « l'anergie », l'infection tuberculeuse se traduit par une accentuation des clochers de la courbe d'auto-glycolyse ; c'est leur exaspération dans les formes graves, alors que les états améliorés se signalent par un affaissement, une tendance nette à un retour à la courbe normale.

Sans vouloir nous attarder davantage à des considérations qui ne peuvent être qu'un essai timide d'interprétation, la présence de ces clochers constatés dans les divers cas de tuberculose nous pose un problème :

Quelle est la cause de ces augmentations brusques et importantes du glucose sanguin ?

A quoi sont dus ces clochers ?

Apparition de fonctions réductrices, dont les produits du métabolisme glucidique seraient responsables ?

Libération, par une action diastasique accrue dans les états tuberculeux, d'un sucre faiblement combiné, particulièrement labile, d'un sucre protéidique ?

Autant d'hypothèses à envisager et susceptibles peut-être d'apporter une solution à ce problème.

CHAPITRE III

ESSAIS D'INTERPRETATION

I - Les produits intermédiaires du métabolisme glucidique

Indice chromique résiduel

Les produits intermédiaires du métabolisme glucidique sont représentés (WAREMBOURG) par du glycérol ou ses dérivés phosphorés et des substances de formule générique $\text{CH}_2=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ (acide pyruvique p. ex.).

POLONOVSKI dose ces produits par oxydation chromique. L'action oxydante porte sur le bloc total : glucose + produits intermédiaires; on obtient l'Indice chromique total. En enlevant à celui-ci la quantité afférente au glucose, on a l'Indice Chromique Résiduel I. C. R., qui est la mesure des produits intermédiaires du métabolisme glucidique.

La technique utilisée pour opérer ces dosages est la suivante (WAREMBOURG):

Désalbumination du plasma par l'acide tungstique:

2 cm³ de plasma + 4 cm³ d'eau distillée + 2 cm³ de tungstate de soude 10 p. 100 + 2 cm³ S04H2 2/3 N.

Après filtration ou centrifugation, on prélève 2 cm³ de liquide clair auquel on ajoute 1 cm³ de mélange sulfochromique (bichromate de potassium 19,60 g. par litre + acide sulfurique concentré pur 50 p. 100 P.E.).

On abandonne 1 heure au B-M bouillant.

Après refroidissement, on entraîne dans un bécher par plusieurs lavages à l'eau distillée. On ajoute 2 à 3 cm³ de solution d'iodure de potassium 25 p. 100.

On titre l'iode libéré par une solution d'hypo-sulfite de sodium 0,02N, en présence d'empois d'amidon.

On effectue parallèlement une opération témoin, en remplaçant le sang par de l'eau distillée.

On obtient ainsi l'indice chromique total: I.C.T.

La différence entre cette valeur et celle de la glycémie, multipliée par le coefficient 1.325, donne l'Indice chromique résiduel I.C.R.

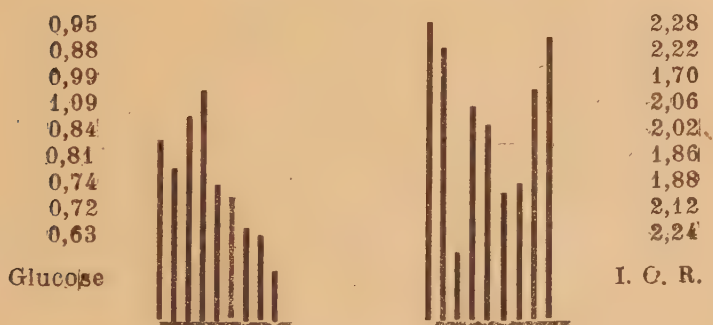
Nous avons procédé à ces dosages parallèlement à des dosages de glucose, dans les mêmes conditions que celles exposées précédemment: prélèvements effectués toutes les 15 minutes sur sang maintenu à température constante de 37°.

Les résultats obtenus sont exposés dans les tableaux suivants; ils ont été illustrés, comme les dosages précédents, par des graphiques représentatifs des variations subies parallèlement par le glucose et par l'Indice Chromique Résiduel.

Tuberculoses Fébriles Evolutives

Diagnostic clinique

Malade n° 24 — T. i. 46 ans. Infiltration ulcéro-fibreuse du sommet droit largement excavée. Séquelle pleurale de la base droite. Aucune amélioration. B.K.: +++

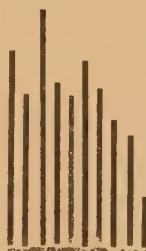


Tuberculoses actives non évolutives

Diagnosics cliniques:

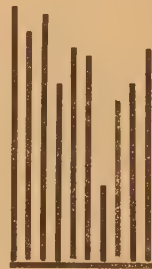
Malade N° 22 — C. o. 25 ans. Fibrothorax du poumon gauche avec une spelonque de la taille d'une pièce de cinq francs. Amélioration importante de l'image cavitaire. B K : + +

1,00
0,86
1,10
0,89
0,86
0,97
0,90
0,80
0,75
0,60



Glucose

1,88
1,80
1,84
1,66
1,78
1,78
1,38
1,64
1,70
1,78



I. C. R.

Malade N° 23 — R. u. 25 ans. Infiltrations fibre-caseuses
du sommet droit. Quelques tâches fibreuses du tiers
moyen gauche. Stabilisé.

B. K. : +



Tuberculoses Pulmonaires Inactives

Diagnostics cliniques

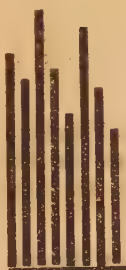
Malade n° 20 — C. u. 51 ans. Opacité homogène du sommet droit. Cypho-scoliose antéro-latérale. B.K.: 0

Malade n° 21 — N. m. 29 ans. Pneumothorax partiel gauche sans images de lésions actuelles. Insuffisance cardiaque. B.K.: 0

Malade n° 25 — M. a. 35 ans. Fibrothorax droit assez homogène. Déviation du médiastin vers la droite avec dextrocardie. Stabilisé. B.K.: 0

N° 20 - C. u

1,02
0,95
1,13
0,99
0,88
1,10
0,95
0,81



Glucose

1,13
0,65
0,44
0,32
0,43
0,55
0,58
0,25



I. C. R.

N° 21 - N.m

0,99
0,86
1,13
1,31
1,20
1,17
1,10
0,88



Glucose

1,55
1,69
2,25
2,01
1,53
2,11
2,19
2,24



I. C. R.

Malade
n° 25 - M. a

0,96
0,87
1,00
1,00
0,89
1,00
0,98
0,92
0,88



Glucose

0,68
0,72
0,66
0,64
0,64
0,74
0,39
0,64
0,66



I. C. R.

L'étude de ces résultats nous permet de constater tout d'abord une augmentation de l'indice chromique résiduel.

Nous sommes sur ce point d'accord avec les auteurs. POLONOVSKI avait noté ce fait et remarqué les troubles apportés par les états infectieux sur les mécanismes d'oxydo-réduction.

La courbe obtenue pour l'I.C.R. est l'inverse de celle du glucose. A une augmentation du taux de glucose correspond une diminution de l'I.C.R.; au clocher glycémique s'oppose une dépression de l'I.C.R.

Ces données ne nous permettent pas de conclure à l'influence des produits intermédiaires du métabolisme glucidique sur la production des clochers glycémiques.

Pouvons-nous en rendre responsable le sucre protéidique ?

C'est ce que nous allons envisager à présent.

II - Le Sucre protéidique

La portion glucidique du sucre protéidique peut en être libérée par clivage des protides, sous l'action des acides ou alcalis dilués ou encore par action diastasique. La libération de glucose par les ferments solubles pourrait expliquer l'élévation subite du taux de glucose, c'est-à-dire le clocher glycémique.

De nombreux auteurs ont démontré l'augmentation du sucre protéidique chez les tuberculeux, son élévation apparaissant comme évoluant parallèlement à la gravité de la maladie; sans être un signe direct de lésion, elle serait fonction de la nature évolutive de celle-ci.

A l'appui de ces notions, citons que RATHERY, étudiant les variations du sucre protéidique chez les diabétiques, souligne l'hyperprotéidoglycémie de certains malades présentant une complication parasite : néphrite, cancer, tuberculose...

Pour effectuer les dosages de sucre protéidique, nous nous sommes basés sur les travaux de DUMAZERT.

Cet auteur opère le clivage de la portion glucidique au moyen des acides.

Le plasma est soumis à l'action de $\text{SO}_4\text{H}_2 \text{ N}$ durant 2 heures, temps optimum, (DUMAZERT) à la température du B-M bouillant.

Après refroidissement, on neutralise exactement par HONa N , puis on opère la défécation zincique et dose la fonction réductrice selon HAGEDORN-JENSEN.

Le mode opératoire est identique aux dosages précédents: prises d'essai toutes les 15 minutes sur sang maintenu à 37° .

Parallèlement aux dosages de sucre protéidique, nous opérons des dosages de glucose, de façon à obtenir simultanément la glycémie et la protéido-glycémie.

Tuberculoses Actives non Evolutives

Diagnostics cliniques

Malade n° 26 — R. u. 44 ans. Infiltration excavée du tiers supérieur gauche. Gros cœur avec insuffisance décompensée. Etat pulmonaire stable avec troubles cardiaques. B.K.: +

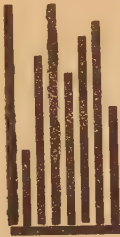
Malade n° 32 — D. e. 33 ans. Grande géode apicale du sommet dans un tissu fibreux. Cure décline. B.K.: +

Malade n° 31 — M. t. 37 ans. Tuberculose ulcéro-fibreuse torpide, grosse caverne du sommet. B.K.: +

N° 26 — R. u

GLUCOSE

0,95
0,59
0,84
0,95
0,81
0,88
0,92
0,70



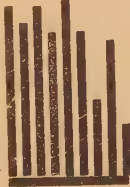
SUCRE PROTÉIDIQUE

3,10
2,94
2,90
2,92
2,78
2,94
2,36
2,78



N° 32 — D. e

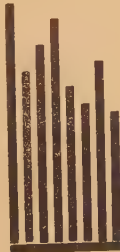
0,81
0,78
0,81
0,77
0,84
0,77
0,59
0,74
0,53



2,28
2,09
2,47
2,17
2,37
2,17
2,32
2,09
2,02

N° 31 — M. t

0,99
0,81
0,88
0,95
0,77
0,74
0,84
0,70



2,94
3,10
3,02
2,90
3,02
2,86
2,94
2,62

Tuberculoses Pulmonaires Fébriles Evolutives

Diagnostics cliniques

Malade n° 27 — M. t. 49 ans. Infiltration ulcéro-caseuse du tiers supérieur gauche, traitée par pneumothorax.
Assez bon pronostic. B.K.: +++

Malade n° 28 — P. t. 33 ans. Séquelles de pneumothorax double avec niveau liquide droit. Infiltration ulcéro-fibreuse et sclérose pulmonaire avec légère insuffisance cardiaque. B.K.: ++

Malade n° 30 — G. s. 45 ans. Infiltration évolutive excavée bilatérale. Très mauvais pronostic. B.K.: ++++

Tuberculoses Fébriles Evolutives

N° 27 - M. t

Glucose

0,74
0,59
0,72
0,70
0,72
0,63
0,52
0,62



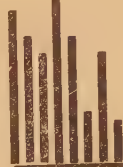
Sucre Protéidique

1,99
1,91
2,51
2,78
2,13
2,06
2,98
2,23

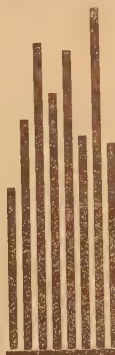


N° 28 - P. 1

0,77
0,70
0,66
0,81
0,70
0,52
0,66
0,50

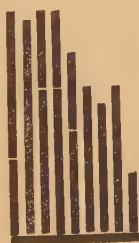


2,74
2,90
3,14
2,98
3,10
2,82
3,23
2,86



N° 30 - G. s

1,06
1,02
1,06
1,06
0,92
0,84
0,77
0,84
0,59



3,10
2,32
2,59
2,78
3,06
2,82
2,74
2,78
2,42



Tuberculoses Pulmonaires Inactives

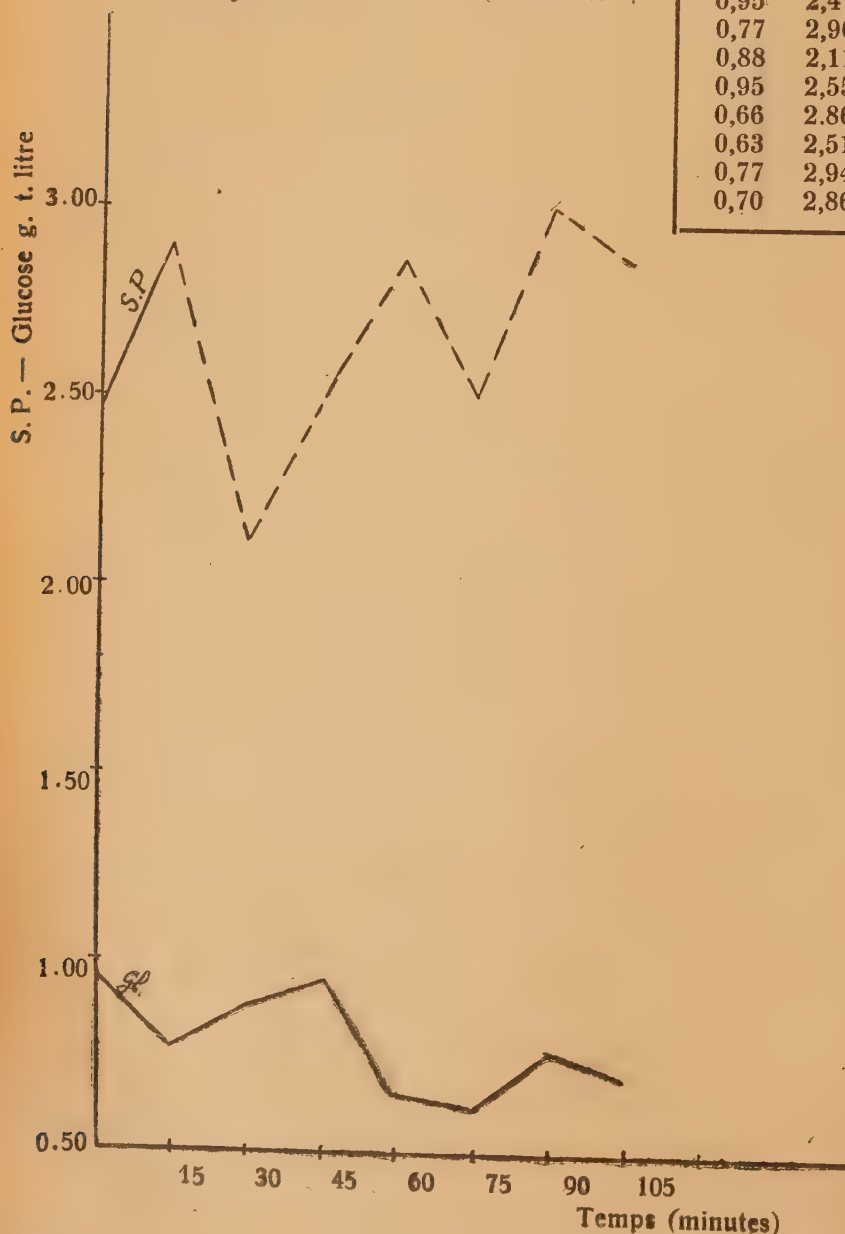
Diagnostic clinique

Malade n° 29 — L. f. 36 ans.

Sclérose pulmonaire bilatérale diffuse. A gauche, opacité fibreuse du tiers inférieur avec immobilité du diaphragme. Hémoptysies. Tachycardie.

B.K.: +

Gl	S.P.
0,95	2,47
0,77	2,90
0,88	2,11
0,95	2,55
0,66	2,86
0,63	2,51
0,77	2,94
0,70	2,86



L'interprétation de ces résultats ne nous apporte aucun élément nouveau de nature à solutionner le problème posé.

Nous constatons en effet :

- 1° Une augmentation de la protéidoglycémie.
- 2° La production d'une courbe de protéidoglycolyse sensiblement parallèle à la courbe de glycolyse. Dans certains cas, elle lui est même nettement superposable, dans d'autres, elle la suit avec un léger décalage.

En conclusion, le sucre protéidique subit lui aussi une glycolyse anormale chez le tuberculeux comparable à la glycolyse du sucre libre. La courbe représentative présente de la même manière des clochers semblables.

Nous ne pouvons donc pas imputer au bloc glucidique libéré des protides, la production de fonction réductrice responsable des variations constatées pour le glucose libre.

III - Synthèse des résultats

Nous avons essayé de synthétiser l'ensemble de nos résultats en opérant chez un même malade (n° 33 P. r.) des dosages parallèles de glucose, I.C.R. et sucre protéidique.

La lecture de ces graphiques nous offre des données qui semblent pouvoir nous permettre la suggestion d'une explication des anomalies constatées.

Diminution progressive du glucose; formation de produits intermédiaires du métabolisme glucidique. Ces produits, en quantité particulièrement importantes (I. C. R. élevé) pourraient être la cause à ce moment, par leur accumulation, de l'arrêt de la glycolyse.

Il s'agit en effet de dérivés à fonction acide pour la plupart; de plus, nous savons que le mécanisme de la glycolyse s'accompagne d'une libération de PO_4H_3 . Cette mise en liberté de fonctions acides, provoquant un abaissement du pH, ne peut-elle pas nous donner la raison de l'arrêt du phénomène ?

Sous l'action des ions acides, le sucre protéidique libérerait sa portion glucidique, provoquant la montée en flèche de la courbe. Les restes protéidiques, saturant l'acidité formée, ramèneraient le pH à son niveau optimum 8.

L'organisme compenserait ainsi par accroissement de l'activité diastasique le trouble provoqué par l'apport acide, en faisant appel, grâce à lui, au sucre protéidique (sucre de réserve).

Le léger décalage des courbes du glucose, de l'I. C. R. et du sucre protéidique serait une preuve de cette hypothèse et la confirmerait.

Assez séduisante, elle n'est peut-être à la vérité qu'une simple vue de l'esprit, soucieux d'apporter une explication plausible au phénomène.

Le champ reste libre pour tenter d'y donner une confirmation. D'aucuns solutionneront d'une façon plus satisfaisante le problème que nous pose la production de ces clochers glycémiques, aussi bien chez les tuberculeux que chez les diabétiques, c'est-à-dire dans des états pathologiques bien distincts certes, mais où nous trouvons la même atteinte du métabolisme glucidique.

Tuberculose Fébrile Evolutive

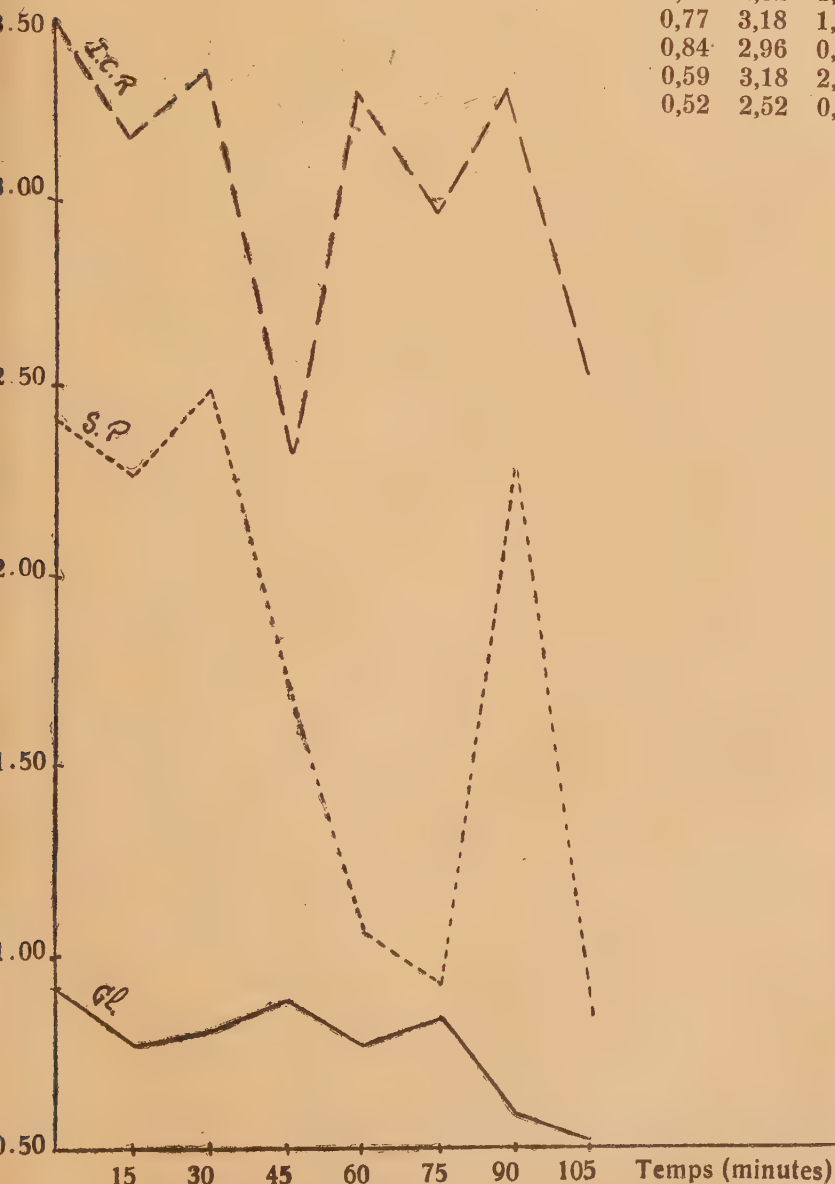
Diagnostic clinique:

Malade n° 33 — P. r. 20 ans.

Tuberculose bilatérale ulcéro-caseuse de type très évolutif, diffuse à gauche. En période de résolution, mais avec persistance de lésions très importantes.

B.K.: +++

Gl	I.C.R.	S.P.
0,92	3,48	2,41
0,77	3,16	2,26
0,81	3,34	2,49
0,88	2,32	1,70
0,77	3,18	1,06
0,84	2,96	0,92
0,59	3,18	2,28
0,52	2,52	0,84



CONCLUSIONS GENERALES

L'auto-glycolyse du sang « in vitro » chez l'individu normal n'est pas représentée graphiquement par une courbe harmonieuse, régulièrement dégressive, branche d'hyperbole.

Si on suit le phénomène de très près, en opérant des dosages répétés dans le temps, à température constante, on remarque que cette courbe présente de légères inflexions.

Dans les états pathologiques, le phénomène est aggravé. Déjà la production d'un véritable « clocher » avait été constaté dans la courbe d'auto-glycolyse du diabétique.

La courbe d'auto-glycolyse du tuberculeux pulmonaire apporte une amplification de cette anomalie.

L'auto-glycolyse du sang « in vitro » chez le tuberculeux pulmonaire est anormale.

L'amplitude et le nombre des « clochers » semblent être en liaison avec la gravité de l'affection. L'augmentation du pouvoir réducteur que signent ces clochers ne peut être imputée aux produits intermédiaires du métabolisme glucidique. La mesure de l'indice chromique résiduel met en évidence une élévation notable de celui-ci chez le tuberculeux pulmonaire, mais ne nous apporte aucune donnée explicative.

De même les résultats analytiques fournis par le dosage du sucre protéidique nous montrent que ce sucre est augmenté chez le tuberculeux, mais son étude ne nous apporte aucun élément nouveau d'information. La courbe représentative de l'auto-protéidoglycolyse est sensiblement parallèle, avec un léger décalage, à la courbe de glycolyse du sucre libre.

L'hypothèse que nous avons formulée en matière de conclusion de ces recherches ne peut donc être considérée que comme un essai d'interprétation personnelle.

A la fin de ce travail, il nous reste cependant la satisfaction d'avoir apporté notre modeste contribution à l'étude d'un phénomène biologique complexe, auquel de nouvelles notions sur l'activité diastasique permettront sans doute un jour de fournir une solution scientifique exacte.

Si, au cours de ce travail, malgré le nombre d'examens que nous avons pratiqués, il nous est impossible de donner une explication rationnelle des phénomènes observés, un fait demeure: les variations diastasiques dans le sérum des tuberculeux évoluent avec la gravité de l'affection bacillaire.

Et ceci nous permet de nous poser la question.

Ces modifications diastasiques sanguines sont-elles la conséquence de l'évolution bacillaire ou sont-elles à l'origine de cette évolution chez un organisme primitivement infecté ?

Pour répondre à cette question, il faut reprendre l'histoire « psychologique » des progrès de nos connaissances sur la tuberculose.

LAENNEC, étudiant et groupant les lésions de la phtisie, ne peut voir en elles l'effet de cette obscure « inflammation » qui n'était de son temps qu'une abstraction; il les considère comme des « productions étrangères » naissant et se développant dans l'organisme qu'elles parasitent. La même idée guide VILLEMIN lorsqu'il est frappé de ce que les parties avoisinant les tubercules ont une tendance marquée à se tuberculiser « comme si rayonnait du point primitivement malade une émanation morbinogène ».

Elle triomphe avec KOCH qui vient démontrer le caractère parasitaire des « productions étrangères » de LAENNEC. On ne se représente plus dès lors dans la tuberculose que les péripéties d'une lutte entre l'agent pathogène pullulant et se déplaçant et un organisme mettant en action, conformément à la conception de METCHNIKOFF, des défenses plus ou moins victorieuses.

Or, LAENNEC était dans l'erreur en considérant comme « productions étrangères » ce qui résulte d'une inflammation. Nous savons maintenant que, contrairement à ce qu'avait supposé VILLEMIN, la présence de plusieurs tubercules au voisinage l'un de l'autre ne résulte pas d'une « propagande locale », mais d'une simultanéité lésionnelle dans une même région.

On peut enfin se persuader aujourd'hui que dans le déterminisme des lésions tuberculeuses, de leur étendue, de leur forme et de leur évolution, le bacille tuberculeux n'exerce qu'une action indirecte, tandis que l'organisme infecté joue le rôle essentiel; avec ses prédispositions innées ou acquises, ses réactions générales ou régionales, l'activité pathogène, la pullulation même des bacilles en dépendent.

Aussi le système doctrinal édifié sur les vérités fondamentales par le génie de LAENNEC, de VILLEMIN, de KOCH doit-il être amendé par d'autres vérités qui imposent le souvenir de contradicteurs réhabilités: BROUSSAIS, WIRCHOW, REINHARDT, partisans non contagionnistes eux-mêmes de la diathèse comme PIDOUX.

Revenir à l'étude biologique de la tuberculose, c'est constater une fois de plus avec LERICHE que « dans l'évolution de la maladie le trouble de la fonction a souvent autant d'importance même que la lésion; il peut la créer, il peut lui survivre ».

*En ma qualité de censeur de tour,
j'ai lu la thèse ayant pour titre :*

« L'Auto-hémoglycolyse dans la tuberculose pulmonaire » par M. Aigon Paul.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 16 Janvier 1948.

*Le Professeur,
P. MONNIER.*

Vu:

Montpellier, le 19 Janvier 1948.

*Le Doyen,
E. CANALS.*

Vu et permis d'imprimer:

Montpellier, le 21 Janvier 1948.

*Le Recteur,
E. MATHIAS.*

BIBLIOGRAPHIE

- A. AIMES & J. CAYLA. — Bull. Acad. Méd. 1936, 114, 168.
- H. BIERRY & RATHERY. — Introduction à la physiologie des sucres. Paris. Balthière, 1935.
- L. BINET & J. PAUTRAT. — C. R. Acad. Sc., 1933, 197, 945.
- J. CAYLA & J. DULCY. — Arch. Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen 14^e année, X, 1932-1933.
- CH. DE DUVE. — Glucose, Insuline et Diabète, Masson, 1945.
- J. DULCY. — L'acide lactique dans le sang et les humeurs. Son rôle dans la glycolyse normale et pathologique. Thèse Doctorat Médecine, Montpellier 1934, 100 pages.
- DUMAZERT & LÉVY. — Sur la nature du sucre faiblement combiné du plasma sanguin. Travaux de la Soc. Chim. Biologique. T. XXV; n° 3, p. 1.274.
- DUMAZERT, LÉVY & MARSZACK. — Sur l'action de quelques formateurs de complexes métalliques sur la glycolyse et sur la nature probable du sucre faiblement combiné. Travaux de la Soc. Chim. Biologique. T. XXVI; n° 2, p. 1.214.
- DUMAZERT & PENET. — Sur la nature et le rôle des glucides combinés du plasma sanguin. Travaux de la Soc. Chim. Biologique. T. XXIII; n° 1, p. 1.242.
- N. FIESSINGER-OLIVIER & HERBAIN. — Diagnostics biologiques. Maloine, 1944.
- N. FIESSINGER. — C. R. Soc. Biol., 1920, 83, 147.
- N. FIESSINGER & G. GLOMAUD. — La Revue du foie, 1945, IV, 129.
- A. GIRAUD. — Précis de Phtisiologie. Maloine.
- L. GODECHOT. — Th. Doctorat en Médecine, Montpellier, 1942.
- J. HÉRICOURT. — Le Terrain dans les maladies. Flammarion.
- D. KANOCZ. — Z. Tuberk, 1932, 63, 113.
- B. KOLDAYEM & M. ALTSCHULER. — Beitr. Klin. Tuberk, 1935, 83, 433.
- H. KRAUSS & H. BURGER. — Z. Physiol. Chem. 1932, 209, 49.

- E. LE BRETON & J. PANTALÉON. — Récentes acquisitions sur la lécithase et la cholestérol estérase sériques et pancréatiques. Leur rôle dans le métabolisme. Exposés annuels de Biochimie Médicale. POLONOVSKI, 7^e série, 110-132.
- G. MONTEMARTINI. — Policlin. (Sez. chirurg.) 1937, 44, n° 14, 1.
- J. PARAF, J. DESBORDES, A. GERMAN & G. HENRY. — Annales de Biologie Clinique, 5^e année, n° 3, 258.
- J. PARAF, J. DESBORDES & A. GERMAN. — Bull. Soc. Chim. Biol. 1945, 27, 122.
- V. PERTZOFF. — C. R. Soc. Biol., 1928, 187, 253.
- A. PUECH & P. MONNIER. — Soc. Pharmacie Montpellier, 1942-1943, I, 145.
- J. ROCHE & J. COURTOIS. — Les Phosphatases. Exposés annuels de Biochimie Médicale. POLONOVSKI, 4^e série, 219.
- M. N. RUDIA & S. K. ROY. — Current Sci., 1940, 9, 25.
- G. SCOZ & CATTANÉO. — Enzymologia, 1937, 4, 157.
- G. VACQUIER. — Effet de quelques eaux minérales sur l'I. C. R. du plasma chez les diabétiques. Thèse Doctorat en Médecine, Montpellier, 1939, 40 pages.
- J. VIDAL, P. MONNIER & CH. BÉNÉZECH. — Soc. des Sc. Médic. et Biol. de Montpellier, 5 février 1943.
- J. VIDAL, P. MONNIER & CH. BÉNÉZECH. — C. R. de la Soc. des Sc. Médic. et Biol. de Montpellier, 2 février 1945.
- J. VIDAL, P. MONNIER & CH. BÉNÉZECH. — C. R. Soc. des Sc. Médic. et Biol. de Montpellier, 21 juillet 1944.
- J. ZISSMAN. — Th. doctorat Pharmacie Montpellier, n° 316, 1947.

Table des Matières

Avant-propos	
--------------------	--

PREMIERE PARTIE

CHAP. I. — Les Glucides du sang.....	13
CHAP. II. — Les modifications des diastases sanguines dans la tuberculose pulmonaire.....	17
CHAP. III. — L'auto-glycolyse sanguine normale.....	23
CHAP. IV. — L'auto-glycolyse sanguine dans certains états pathologiques	27

DEUXIEME PARTIE

L'auto-glycolyse sanguine dans la tuberculose pulmonaire. Recherches personnelles.

CHAP. I. — Protocole expérimental	31
I. Technique utilisée	31
II. Conditions du prélèvement.....	32
III. Choix des malades.....	34
CHAP. II. — Observations cliniques et résultats analyti- ques	35
CHAP. III. — Essai d'interprétation	47
I. Les produits intermédiaires du métabo- lisme glucidique. L'indice chromique résiduel	47
II. Le sucre protidique.....	55
III. Synthèse des résultats obtenus.....	62
Conclusions générales	65

